Nota Técnica 431556

Data de conclusão: 13/11/2025 17:23:11

Paciente

Idade: 80 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 431556-A

CID: C90.0 - Mieloma múltiplo

Diagnóstico: C90.0 - Mieloma múltiplo

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: ISATUXIMABE

Via de administração: EV

Posologia: Isatuximabe 100 mg/5 mL.
Posologia: no primeiro ciclo, aplicar 1000 mg semanal. Após, do ciclo 2 em diante, aplicar 1000 mg a cada 15 dias durante 1 ano.
Cálculo de dose: 10 mg/kg (peso da paciente 93 kg = aproximadamente 1000 mg).

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: ISATUXIMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: segundo as DDTs, os tratamentos do MM recidivado ou refratário incluem novo TCTH autólogo, repetição do uso de medicamentos anti-mieloma já utilizados anteriormente ou uso de outros medicamentos não utilizados na primeira linha. Na primeira recidiva, esquemas com três medicamentos, envolvendo aqueles não utilizados na terapia prévia, são recomendados. Os esquemas podem incluir inibidores de proteassoma (bortezomibe), agentes alquilantes (ciclofosfamida e cisplatina), corticosteroides (dexametasona), antraciclinas (doxorrubicina e doxorrubicina lipossomal), inibidores da topoisomerase (etoposido) e alcaloides da vinca (vincristina) [3,4].

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: ISATUXIMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: ISATUXIMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: ISATUXIMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Efetividade, eficácia e segurança:
O isatuximabe é um anticorpo monoclonal de imunoglobulina G1 (IgG1) que se liga seletivamente a um epítopo exclusivo da molécula do antígeno de superfície celular humana classificada como grupamento de diferenciação 38 (CD38), uma ectoenzima altamente expressa nas células do mieloma múltiplo. Sua ação terapêutica ocorre por múltiplos mecanismos, incluindo citotoxicidade celular dependente de anticorpo, citotoxicidade dependente do complemento e fagocitose celular dependente de anticorpo, inibindo diretamente a atividade das ectoenzimas CD38 [4].
Ensaio clínico de fase I/II avaliou a atividade do isatuximabe como monoterapia e em combinação com dexametasona em pacientes com mieloma múltiplo recidivado e/ou refratário (MMRR) [5]. Foram incluídos pacientes com três ou mais linhas prévias de tratamento, ou refratários tanto a imunomoduladores quanto a inibidores de proteassoma. Os pacientes receberam isatuximabe em monoterapia (braço Isa, n=109) ou em combinação com dexametasona (braço Isa-dex, n=55). O desfecho primário avaliado foi a taxa de resposta global, definida como a proporção de pacientes que apresentaram resposta parcial ou superior, conforme os critérios do International Myeloma Working Group. Também foram avaliadas a sobrevida livre de progressão (SLP) e a sobrevida global (SG). A taxa de resposta global foi de 23,9% (26 de 109 pacientes; intervalo de confiança [IC] 95%: 0,162–0,330) no braço Isa e de 43,6% (24 de 55 pacientes; IC95%: 0,303–0,577) no braço Isa-dex (odds ratio 0,405; IC95%: 0,192–0,859; P=0,008). A mediana de SLP foi de 4,9 meses (IC95%: 3,9–7,7) no braço Isa e de 10,2 meses (IC95%: 4,9–17,3) no braço Isa-dex (hazard ratio 0,677; IC95%: 0,440–1,043; P<0,04). A SG em 12 meses foi de 63,5% (IC95%: 54,4–72,7) no grupo Isa e de 73,8% (IC95%: 62,0–85,6) no grupo Isa-dex. O estudo não teve poder estatístico para comparação entre os braços de tratamento e nenhum paciente alcançou resposta completa. A principal razão para a descontinuação do tratamento foi a progressão da doença. Os eventos adversos não hematológicos mais comuns foram náusea (34,0%), fadiga (32,0%) e infecções do trato respiratório superior (28,9%).
Em relação a tratamentos combinados, um ensaio clínico randomizado, aberto, de fase 3 avaliou o uso de isatuximabe mais bortezomibe, lenalidomida e dexametasona (VRd) ou apenas VRd em pacientes com mieloma múltiplo recém diagnosticados que eram inelegíveis para transplante [6]. Os desfechos avaliados foram a sobrevida livre de progressão (SLP), a resposta completa ou melhor e status negativo para doença residual mínima (DRM) em pacientes com resposta completa. Foram incluídos 446 pacientes, com seguimento mediano de

59,7 meses. A SLP estimada em 60 meses foi de 63,2% no grupo isatuximabe-VRd, em comparação com 45,2% no grupo VRd (hazard ratio para progressão da doença ou morte: 0,60; IC de 98,5%: 0,41 a 0,88; P<0,001). A porcentagem de pacientes com resposta completa ou melhor foi maior no grupo isatuximabe-VRd do que no grupo VRd (74,7% versus 64,1%, P= 0,01), assim como a porcentagem de pacientes com status DRM-negativo e resposta completa (55,5% versus 40,9%, P= 0,003). Os eventos adversos foram semelhantes em ambos os grupos.

O estudo clínico de fase 3 IKEMA, aberto, multicêntrico e randomizado, avaliou a eficácia e segurança da associação de isatuximabe ao esquema padrão com carfilzomibe e dexametasona em pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que haviam recebido de uma a três linhas de tratamento prévio[7]. No total 302 pacientes, com mediana de duas linhas prévias de tratamento, foram incluídos. Desses, 179 foram randomizados para o grupo isatuximabe e 123 para o grupo carfilzomibe e dexametasona (grupo controle). A mediana da sobrevida livre de progressão não foi alcançada no grupo isatuximabe, em comparação com 19,15 meses (IC95%: 15,77, não alcançado) no grupo controle, com hazard ratio de 0,53 (IC99%: 0,32 a 0,89; p unilateral=0,0007). Eventos adversos emergentes do tratamento de grau 3 ou superior ocorreram em 136 (77%) de 177 pacientes no grupo isatuximabe versus 82 (67%) de 122 no grupo controle.

Outro estudo clínico randomizado de fase 3, aberto, avaliou o benefício em termos de sobrevida livre de progressão da adição de isatuximabe à pomalidomida e dexametasona comparado com pomalidomida e dexametasona isoladamente, em pacientes com mieloma múltiplo recidivado e refratário [8]. Foram incluídos 307 pacientes no total, com um seguimento mediano de 11,6 meses. No grupo isatuximabe + pomalidomida + dexametasona (n=154) a mediana da sobrevida livre de progressão foi de 11,5 meses (IC95%: 8,9 a 13,9) versus 6,5 meses (4,5 a 8,3) no grupo pomalidomida + dexametasona (n=153) com hazard ratio de 0,596 (IC95%: 0,44 a 0,81; p=0,001). Eventos adversos com desfecho fatal foram relatados em 12 pacientes (8%) no grupo isatuximabe + pomalidomida + dexametasona e 14 (9%) no grupo pomalidomida + dexametasona.

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
ISATUXIMABE	500 MG SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 25 ML	52	R$ 12.988,32	R$ 675.392,64

Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

O isatuximabe é produzido pela empresa Sanofi Medley Farmacêutica LTDA sob o nome comercial de Sarclisa® na forma farmacêutica de solução para diluição para infusão nas apresentações de 100 mg e 500 mg por frasco. Em consulta à tabela da CMED no site da

ANVISA em outubro de 2025 foi estimado o custo para um ano de tratamento, de acordo com a prescrição juntada ao processo.
As agências regulatórias canadense (Canada's Drug Agency - CDA's) e britânica (National Institute for Health and Care Excellence - NICE) recomendam o uso de isatuximabe quando utilizado em associação com outras terapias. No caso da CDA's o medicamento é indicado em combinação com carfilzomibe e dexametasona para o tratamento de pacientes com MM recidivado ou refratário que tenham recebido de uma a três linhas prévias de tratamento [9]. Entretanto, a recomendação de reembolso é condicional, estando sujeita à redução substancial nos custos dos medicamentos, de forma a tornar o regime custo-efetivo.
A NICE, por sua vez, recomenda o uso de isatuximabe em combinação com pomalidomida e dexametasona apenas para pacientes que já receberam três linhas de tratamento [10]. Embora haja necessidade de opções terapêuticas eficazes também após duas linhas de tratamento, os dados clínicos e econômicos disponíveis para essa combinação nesse ponto do curso terapêutico ainda não são suficientes para embasar uma decisão favorável. Além disso, as estimativas de custo-efetividade do isatuximabe associado à pomalidomida e dexametasona após três linhas de tratamento apresentam incertezas, decorrentes de limitações nos dados clínicos. Os valores estimados ultrapassam o limiar considerado aceitável pelo NICE para o uso eficiente dos recursos do National Health Service (NHS). Dessa forma, essa combinação não é recomendada para uso rotineiro no NHS, sendo sua utilização restrita a contextos específicos, como o Cancer Drugs Fund, mediante acordos de acesso gerenciado (managed access agreements) [10].

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: em monoterapia em pacientes com MM recidivado ou refratário, incerto, pois os dados disponíveis são oriundos de estudos de fase I/II. Nesse cenário, pacientes que utilizaram o isatuximabe apresentaram taxas de resposta global de 23,9 a 43,6% a depender ou não da combinação com dexametasona. Aumento da sobrevida livre de progressão em 5 meses ao adicionar isatuximabe à esquema contendo pomalidomida e dexametasona.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: ISATUXIMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O uso de isatuximabe como monoterapia para o tratamento de mieloma múltiplo recidivado ou refratário demonstrou evidência incerta, por se tratar de um estudo de fase I/II, existindo uma maior suscetibilidade a vieses. Além disso, não há estudo comparando diretamente a eficácia do isatuximabe em monoterapia com quimioterapia padrão. Ao adicionar isatuximabe à esquemas padrão, em estudos de fase 3, observou-se aumento da sobrevida livre de progressão.
Para o cenário em tela, é importante considerar a relação de custo-efetividade de tal tratamento. Nesse contexto, é razoável estimar que o esquema terapêutico pleiteado, com valor estimado de cerca de R$ 700 mil por ano, apresente um perfil de custo-efetividade desfavorável para a realidade brasileira - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. O impacto orçamentário da terapia pleiteada, mesmo em

decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.
Por fim, compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença cuja expectativa de vida é muito baixa na situação clínica apresentada. No entanto, frente ao modesto benefício incremental estimado; à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e na ausência de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos MV, et al. Multiple myeloma. Nat Rev Dis Primer. 20 de julho de 2017;3:17046.
2. Laubach JP. Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis [Internet]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-clinical-features-laboratory-manifestations-and-diagnosis?search=multiple+myeloma&source=search_result&selectedTitle=2%7E150&usage_type=default&display_rank=2
3. Ministério da Saúde. PORTARIA CONJUNTA SAES/SECTICS No 27, DE 05 DE DEZEMBRO DE 2023 - Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo [Internet]. [Internet]. 2023. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2023/portaria-conjunta-no-27-ddt-mieloma-multiplo.pdf
4. Isatuximab: Drug information - UpToDate [Internet]. [Internet]. Disponível em: www.uptodate.com/contents/isatuximab-drug-information
5. Dimopoulos M, Bringhen S, Anttila P, Capra M, Cavo M, Cole C, et al. Isatuximab as monotherapy and combined with dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. Blood. 4 de março de 2021;137(9):1154–65.
6. Facon T, Dimopoulos MA, Leleu XP, Beksac M, Pour L, Hájek R, et al. Isatuximab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 31 de outubro de 2024;391(17):1597–609.
7. Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, Yong K, Capra M, Facon T, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Lond Engl. 19 de junho de 2021;397(10292):2361–71.
8. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. V. 394. England; 2019.
9. Canada's Drug Agency. isatuximab | CDA-AMC [Internet] [Internet]. Disponível em: https://www.cda-amc.ca/isatuximab
10. National Institute for Health and Care Excellence. Recommendations | Isatuximab with pomalidomide and dexamethasone for treating relapsed and refractory multiple myeloma | Guidance | NICE [Internet]. 2020. [Internet]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/TA658/chapter/1-recommendations

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudos médicos (Evento 1, LAUDO8, Página 1), a parte autora, com 79 anos de idade, possui diagnóstico de mieloma múltiplo, IgG Kappa em agosto/2024, ISS II por meio de biópsia de medula e exames laboratoriais (anemia e hipercalcemia). Iniciou tratamento em agosto de 2024 com protocolo MP (melfalano e prednisona), por 3 ciclos. Em janeiro de 2025, foi acrescentado bortezomibe ao protocolo (VMP), até completar 7 ciclos em maio de 2025. Em junho de 2025, a avaliação de doença mostrou resposta inadequada (resposta mínima), com pico monoclonal 1,8 g/dL reduzindo para apenas 1,5 g/dL e aumento da diferença de cadeias leves em relação ao início de tratamento. Como comorbidades, apresenta HAS e obesidade. Tendo em vista a refratariedade da doença aos tratamentos propostos e inelegibilidade ao transplante de medula, pleiteia provimento jurisdicional de tratamento com daratumumabe ou isatuximabe.
A presente nota técnica versará sobre o pleito de isatuximabe para mieloma múltiplo refratário.
O Mieloma Múltiplo (MM) é uma neoplasia hematológica que acomete linfócitos B diferenciados - os plasmócitos - secretores de uma proteína monoclonal (imunoglobulina) [1]. Os plasmócitos proliferam dentro da medula óssea e provocam lesões específicas em órgãos alvo, como lesões ósseas osteolíticas, fraturas patológicas, anemia ou outras citopenias, hipercalcemia (pela destruição óssea) e insuficiência renal. Pode ser considerada uma doença rara, correspondendo a 1-2% de todos os cânceres e aproximadamente 17% das neoplasias hematológicas. Dados epidemiológicos estadunidenses apontam uma incidência de aproximadamente 7 casos a cada 100.000 pessoas/ano. É uma doença mais característica da população idosa, com mediana de idade ao diagnóstico de 65 a 74 anos [2].
Diversos esquemas terapêuticos estão disponíveis para o tratamento específico do MM [1]. Como primeira linha, preconiza-se a realização de 3 a 4 ciclos de algum esquema quimioterápico e a realização de Transplante Autólogo de Células Tronco Hematopoéticas (TCTH autólogo) para aqueles pacientes elegíveis para o procedimento [3]. No caso de pacientes sem condições clínicas ou muito idosos para tal, a quimioterapia, associada ou não à radioterapia, é a alternativa indicada.
Por ocasião da recidiva, estão disponíveis hoje diversas classes de medicamentos que podem ser utilizadas em muitos esquemas terapêuticos[3]. Quando possível, é preferível que se utilizem esquemas que englobam dois ou três medicamentos em combinação, para uma melhor chance de resposta. Dentre os fármacos disponíveis, hoje se sabe que esquemas que contenham os inibidores de proteassomas (bortezomibe) e imunomoduladores (talidomida) alcançam melhores resultados terapêuticos relacionados a sobrevida livre de doença. Para a segunda, terceira ou demais linhas de tratamento, da mesma maneira, inexiste um esquema formalmente indicado, mas sugerem-se combinações de medicamentos que não tenham sido usados em protocolos anteriores.

Tecnologia 431556-B

CID: C90.0 - Mieloma múltiplo

Diagnóstico: C90.0 - Mieloma múltiplo

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: DARATUMUMABE

Via de administração: SC/EV

Posologia: Daratumumabe para uso subcutâneo (preferível):
Daratumumabe 1.800 mg/15 mL. Aplicar 1.800 mg (1 ampola), via subcutâneo, da seguinte forma:
- Da semana 1 a 8, aplicar 1x/semana (total: 8 ampolas);
- Da semana 9 a 16, aplicar 1 ampola a cada 2 semanas (total: 4 ampolas);
- A partir da semana 16, aplicar 1 ampola por mês até completar 12 meses de tratamento (total: 8 ampolas).
OU

Daratumumabe para uso endovenoso:
Daratumumabe 400 mg/20 mL - 80 frascos. Aplicar via endovenosa da seguinte forma:
- Da semana 1 a 8, infundir 1500 mg, 1x/semana (total: 32 frascos de 400 mg cada);
- Da semana 9 a 16, infundir 1500 mg a cada 2 semanas (total: 16 frascos de 400mg cada);
- Após, manter infusões mensais de 1500 mg por 8 meses (total: 32 frascos de 400 mg cada).
*** Cálculo da dose: 16 mg/kg (Peso do paciente 93 kg = aproximadamente 1500 mg).

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: DARATUMUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: conforme o PCDT, os esquemas quimioterápicos recomendados como opções de primeira linha incluem: agentes alquilantes (ciclofosfamida, cisplatina e melfalano), inibidores de proteassoma (bortezomibe), esteroides (dexametasona), antraciclinas (doxorrubicina e doxorrubicina lipossomal), inibidores da topoisomerase (etoposido), alcaloides da vinca (vincristina) e imunomoduladores

(talidomida), que podem ser utilizados em diferentes combinações. Pacientes recidivados ou refratários à primeira linha de tratamento podem ser submetidos a um novo TCTH autólogo, ou repetição de agentes quimioterápicos utilizados previamente ou o uso de outros medicamentos não utilizados anteriormente. O tratamento de suporte também pode ser considerado uma alternativa disponível no SUS.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: DARATUMUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: DARATUMUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: DARATUMUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Efetividade, eficácia e segurança:
O daratumumabe é um anticorpo monoclonal anti-CD38 desenvolvido para o tratamento do MM, uma vez que esta neoplasia tem por característica a expressão de CD38 (6). Ao se ligar ao CD38 o daratumumabe é capaz de induzir morte celular das células tumorais por diferentes mecanismos, entre eles citotoxicidade dependente de complemento, citotoxicidade mediada por células imunes e fagocitose dependente de anticorpos.
Em monoterapia, a eficácia do daratumumabe no tratamento de MM foi avaliada em dois ensaios clínicos sem comparador. No estudo SIRIUS, um ensaio clínico randomizado de fase 2 aberto, 106 pacientes foram randomizados para receber duas doses diferentes de

daratumumabe em monoterapia (8 mg/kg ou 16 mg/kg) (7,8). Todos os pacientes eram previamente tratados com pelo menos três linhas de terapia (incluindo inibidores de proteassoma e drogas imunomoduladoras) ou refratários a inibidores de proteassoma e drogas imunomoduladoras. Nesse estudo, a taxa de resposta global foi de 29% (IC95% 20,8 a 38,9%), a sobrevida livre de progressão de doença de 3,7 meses (IC95% 2,8 a 4,6) e o tempo de sobrevida de 17,5 meses (IC95% 13,7 a não especificado). Este estudo tem diversas limitações metodológicas (desenho aberto, ausência de grupo comparador, número pequeno de pacientes), o que enfraquece a evidência dos resultados obtidos.

Um segundo estudo, também de fase 1-2, aberto, incluiu 72 pacientes com MM refratário ou recidivado (9). Nessa análise, foi observada uma taxa de resposta global de 36% e uma mediana de sobrevida livre de progressão de doença de 5,6 meses (IC95% 4,2 a 8,1). O tempo de seguimento foi curto para melhor análise de sobrevida. Mais uma vez, os desfechos deste estudo devem ser ponderados devido às limitações metodológicas inerentes ao seu desenho. As amostras de ambos os estudos acima citados, foram analisadas em outro trabalho, publicado em 2016, considerando um maior tempo de seguimento, em que 148 pacientes foram avaliados (10). A taxa de resposta global foi de 31,1% (IC95% 23,7 a 39,2%), o tempo mediano de resposta 7,6 meses e a sobrevida livre de doença mediana de 4 meses. A mediana de sobrevida foi de 20,1 meses. Cabe aqui salientar que o estudo analisou um pequeno número de pacientes, de características heterogêneas e que haviam sido submetidos a múltiplos esquemas diferentes de tratamento prévio. Além disso, uma vez que essa é uma análise dos estudos anteriores, as limitações dos mesmos também são aplicáveis a este.

A eficácia da combinação de daratumumabe com medicamentos disponíveis no SUS foi avaliada em ensaio clínico randomizado, de fase 3, em que foram incluídos 498 pacientes com diagnóstico de MM refratário a múltiplos tratamentos prévios (estudo CASTOR) (11,12). Os participantes foram randomizados (1:1) para receber bortezomibe (1,3 mg/m² de área de superfície corporal) associado a dexametasona (grupo controle) ou a combinação de bortezomibe (1,3 mg/m²), dexametasona e daratumumabe (16 mg por quilograma de peso corporal). O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão da doença. Após em média 7,4 meses de acompanhamento, a mediana de sobrevida livre de progressão não foi alcançada no grupo em uso de daratumumabe e foi de 7,2 meses no grupo utilizando bortezomibe e dexametasona apenas (RR 0,39; IC95% 0,28 a 0,53; P<0,001). Em acréscimo, o daratumumabe aumentou a taxa de resposta global (82,9% vs. 63,2%, P<0,001), de resposta parcial (59,2% vs. 29,1%, P<0,001) e de resposta completa (19,2% vs. 9,0%, P=0,001) quando comparado ao grupo controle. Em compensação, o daratumumabe foi associado a maior taxa de dois eventos adversos moderados a graves: trombocitopenia (45,3% e 32,9%) e neutropenia (12,8% e 4,2%). Em um estudo de atualização que manteve seguimento dos participantes ao longo da mediana de 19,4 meses, foi possível observar que o acréscimo de daratumumabe prolongou a mediana de sobrevida livre de progressão da doença em até 9,6 meses (16,7 vs. 7,1 meses; RR 0,31, IC95% 0,24 a 0,39; P<0,0001) (11). Cabe ressaltar que os pacientes do grupo controle, receberam daratumumabe como resgate após uma eventual recaída e que portanto um eventual benefício em sobrevida geral pode não ser observado (13). Estudo de seguimento de 6 anos do estudo CASTOR concluiu que a sobrevida global é significativamente maior no regime de daratumumabe associado a lenalidomida e dexametasona em pacientes com mieloma múltiplo (14).

É digno de nota que a sobrevida livre de progressão de doença consiste no período de tempo em que um paciente vive com a doença, mas não piora. Em um ensaio clínico, medir a sobrevida livre de progressão é uma maneira controversa de verificar se um novo tratamento funciona. O desfecho "sobrevida livre de progressão da doença" popularizou-se porque permite avaliação do impacto de um medicamento no contexto de múltiplas etapas de tratamento, com

medicamentos diferentes (14), além disso, possibilita obtenção de resultados mais rapidamente do que a sobrevida global, por se tratar de um desfecho substituto. Contudo, questiona-se se um aumento de sobrevida livre de progressão impacta na qualidade de vida e sobrevida global do paciente. No cenário do tratamento do MM em recaída/refratariedade, inclusive, já se observou em estudo randomizado envolvendo outra tecnologia (venetoclax) relação inversa entre sobrevida livre de progressão e sobrevida global (15). Desta forma, a relação incerta com desfechos clínicos relevantes e desfechos substitutos deve pautar a discussão da aplicabilidade desta tecnologia.

No relatório de 2022, a CONITEC descreve que foram realizadas buscas nas plataformas PubMed (via Medline), Embase e Cochrane Library considerando estudos comparativos experimentais, observacionais e revisões sistemáticas de daratumumabe, em monoterapia ou combinação com terapia antineoplásica, comparado a opções disponíveis no SUS. Foram encontradas 968 publicações, sendo incluídas dez revisões sistemáticas e um ensaio clínico randomizado (ECR). As revisões sistemáticas, de qualidade criticamente baixa, foram em maioria meta-análises em rede que incluíram múltiplos comparadores não contemplados no parecer técnico-científico, indisponíveis no SUS ou sem registro na Anvisa. De forma geral, as revisões identificaram superioridade de esquemas terapêuticos contendo anticorpos monoclonais comparado aos esquemas terapêuticos sem anticorpos monoclonais. Esquemas contendo daratumumabe foram mais eficazes e com segurança aceitável, sendo que a combinação com lenalidomida + dexametasona (indisponível no SUS) apresentou melhor desempenho do que a combinação com bortezomibe + dexametasona. O único ECR descrito identificado nesta busca foi o estudo CASTOR, descrito acima. Já na avaliação realizada em 2023 foi incluído também ECR LEPUS um estudo de fase 3, aberto, multicêntrico realizado na China, que inclui participantes adultos com MM em recaída/refratariedade (5). Foi identificada evidência de benefício clínico para os desfechos de eficácia (i.e., sobrevida livre de progressão, taxa de resposta geral, taxa de resposta completa e taxa de resposta parcial muito boa) de daratumumabe combinado a bortezomibe e dexametasona para o controle de MM em recaída/refratariedade de pacientes que receberam apenas uma terapia prévia, sem prejuízo aparente da qualidade de vida ou da segurança.

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário	Valor Total
DARATUMUMABE	1800 MG SOL INJ CT FA VD TRANS X 15 ML	20	R$ 23.713,91	R$ 474.278,20
OU				
DARATUMUMABE	400 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 20 ML	60	R$7.905,95	R$ 474.357,00
DARATUMUMABE	100 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 5 ML	60	R$1.976,48	R$ 118.588,80
Valor Total (uso intravenoso)				R$592.945,80

Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

O daratumumabe é produzido pela empresa Janssen-Cilag sob o nome comercial Dalinvi® na forma farmacêutica de solução injetável para infusão intravenosa (apresentações de 100 e 400 mg) ou subcutânea (apresentação 1800 mg). Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em outubro de 2025 e de acordo com a prescrição juntada ao processo, foi elaborada a tabela acima, apresentando os custos para a apresentação de uso subcutâneo ou intravenoso.

No seu relatório de 2022, a CONITEC fez diversas avaliações econômicas acerca do uso do daratumumabe no tratamento do MM no contexto do SUS (4). Um modelo de simulação de coorte em Markov foi realizado para avaliar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) para daratumumabe em associação com bortezomibe e dexametasona vs. terapias antineoplásicas com bortezomibe e dexametasona. Foi utilizado um horizonte temporal de 30 anos (lifetime), com ciclos mensais e incluído custos médicos diretos, sob a perspectiva do SUS. Como desfechos de efetividade, foram considerados os anos de vida ganhos (LY) e os anos de vida ganhos ajustados pela qualidade (QALY). O resultado do caso-base demonstrou daratumumabe + bortezomibe + dexametasona com maior benefício clínico e maior custo total de tratamento em relação à terapia antineoplásica: RCEI de R$ 690,0 mil e R$ 802,8 mil considerando, respectivamente, os desfechos LY e QALY ganhos. Na análise de sensibilidade determinística, observou-se que as variáveis que mais impactaram no modelo foram: a proporção de pacientes em óbito após 40 meses e o custo do daratumumabe. A análise de sensibilidade probabilística corrobora os resultados iniciais, mostrando que daratumumabe + bortezomibe + dexametasona apresenta maior custo total de tratamento, porém com maior benefício clínico em relação ao comparador para os desfechos QALY e LY. As principais limitações se referem aos dados utilizados no modelo oriundos de um único ensaio clínico, aos dados de utilidade internacionais e aos dados de sobrevida global e sobrevida livre de progressão, que foram extrapolados a partir de resultados de 40 meses de acompanhamento.

No mesmo relatório, foi realizada uma avaliação para estimar o impacto orçamentário com a simulação da incorporação do daratumumabe utilizado em associação com bortezomibe + dexametasona, comparado à quimioterapia de 2ª linha para controle temporário de MM. O impacto orçamentário inicia em R$ 376,3 milhões no primeiro ano, chegando a R$ 634,3 milhões no quinto ano de análise, totalizando R$ 2,3 bilhões em cinco anos. A análise de sensibilidade probabilística corrobora os resultados do caso base. O impacto orçamentário variou entre R$ 348 e 404,4 milhões no primeiro ano, chegando a variar entre R$ 576,9 e 688,6 milhões no quinto ano de análise. Da mesma forma, avaliação de daratumumabe considerando somente associação específica com bortezomibe e dexametasona realizada em 2023 indicaram valores de RCEI acima do limiar de custo-efetividade de 40 mil reais por QALY e do limiar alternativo de 3 vezes o valor de referência para doenças graves, de modo que o daratumumabe não foi considerado custo-efetivo. Além disso, a análise de impacto orçamentário indicou que em caso de incorporação deste medicamento, poderia ser gerado um impacto em média de 79 milhões de reais por ano.

Estudo de custo-efetividade dos Estados Unidos avaliou o acréscimo do daratumumabe a esquemas de tratamento de MM refratário (16). A RCEI foi de $1.369.062 por QALY ganho. Estimou-se que, somente mediante à redução de 37% do preço do daratumumabe, seu acréscimo ao esquema de bortezomibe e dexametasona seria custo-efetivo (considerando-se um limiar de disposição de pagamento de $ 50.000 / QALY).
O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomenda reembolso da combinação daratumumabe, bortezomibe e dexametasona para pacientes com diagnóstico de MM refratário, por se tratar de tratamento inovador, cujo ganho em sobrevida global não foi propriamente estimado, impossibilitando o adequado cálculo de custo-efetividade (17). Contudo, frisa-se que a custo-efetividade muito provavelmente excederá o limite superior de disposição de pagamento do sistema de saúde britânico.
O painel da Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) recomendou o reembolso do daratumumabe em associação com bortezomibe e dexametasona para o tratamento de pacientes com MM recidivado, com boa capacidade funcional, e que tenham recebido ao menos um tratamento anterior (18). Em relação a custo efetividade, o comitê observou que, por haver incerteza no benefício em longo prazo e pelo alto custo do tratamento, este não pode ser considerado custo-efetivo. Por isso, condicionou a incorporação a melhora da relação de custo-efetividade.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da sobrevida livre de progressão da doença, bem como aumento da taxa de resposta global, de resposta parcial e de resposta completa.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não Recomendada

Conclusão

Tecnologia: DARATUMUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Embora ECR de boa qualidade metodológica tenha demonstrado que o acréscimo de daratumumabe ao regime de bortezomibe e dexametasona aumenta a sobrevida livre de progressão da doença e as taxas de resposta ao tratamento em pacientes com diagnóstico de MM refratário, cabe considerar a relação de custo-efetividade de tal tratamento. O custo de um ano de tratamento está estimado em mais de 400 mil reais. Esta preocupação está explícita no relatório da CONITEC, que reconhece potencial de benefício da tecnologia pleiteada, porém considera que a alta razão de custo-efetividade incremental e o impacto orçamentário não são compatíveis com o atual cenário de orçamento do SUS e que, pelo custo de oportunidade, não é possível viabilizar o acesso a esse tratamento de forma sustentável. Em vista do perfil desfavorável de custo-efetividade, e do importante impacto orçamentário (mesmo uma decisão isolada como a que se aprecia), é que se justifica o parecer desfavorável descrito nesta nota técnica, prezando pela destinação adequada de recursos públicos, sob pena de acarretar prejuízos à toda população assistida pelo SUS.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença cuja expectativa de vida é baixa na situação clínica apresentada. No entanto, frente ao modesto benefício incremental estimado; à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e na ausência de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos M-V, et al. Multiple myeloma. Nat Rev Dis Primer. 20 de julho de 2017;3(1):1–20.
2. Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis - UpToDate [Internet]. [citado 29 de janeiro de 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-clinical-features-laboratory-manifestations-and-diagnosis
3. Ministerio da Saúde (2015). ddt_mieloma-multiplo.pdf [Internet]. [citado 20 de dezembro de 2021]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2015/ddt_mieloma-multiplo.pdf
4. Conitec. Relatório de Recomendação nº 702. Daratumumabe em monoterapia ou associado à terapia antineoplásica para o controle do mieloma múltiplo recidivado ou refratário. Disponível em:https://www.gov.br/conitec/ptbr/midias/relatorios/2022/20220314_relatorio_702_daratumumabe_mi eloma_multiplo.pdf Acessado em 17/07/2023.
5. Conitec. Relatório de Recomendação nº 848.Daratumumabe em combinação com bortezomibe e dexametasona para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado e/ou refratário que receberam uma única terapia prévia no Sistema Único de Saúde (SUS). Disponível em https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/Relatorioderecomendacao848Daratumumabe.pdf
6. Daratumumab (intravenous): Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 29 de janeiro de 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/daratumumab-intravenous-drug-information
7. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, Chari A, Bahlis NJ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Lond Engl. 9 de abril de 2016;387(10027):1551–60.
8. Usmani SZ, Nahi H, Plesner T, Weiss BM, Bahlis NJ, Belch A, et al. Daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma: final results from the phase 2 GEN501 and SIRIUS trials. Lancet Haematol. junho de 2020;7(6):e447–55.
9. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M, et al. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. N Engl J Med. 24 de setembro de 2015;373(13):1207–19.
10. Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, Bahlis NJ, Belch A, Lonial S, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. Blood. 7 de julho de 2016;128(1):37–44.
11. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 25 de agosto de 2016;375(8):754–66.
12. Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, Avet-Loiseau H, Mark TM, Spicka I, et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. Haematologica. dezembro de 2018;103(12):2079–87.
13. Mohyuddin GR, Koehn K, Abdallah A-O, Goodman AM, Prasad V. Reporting of Postprotocol Therapies and Attrition in Multiple Myeloma Randomized Clinical Trials: A Systematic Review. JAMA Netw Open. 1o de abril de 2021;4(4):e218084.

14. Sonneveld, P., Chanan-Khan, A., Weisel, K., Nooka, A. K., Masszi, T., Beksac, M., ... & Spencer, A. (2023). Overall survival with daratumumab, bortezomib, and dexamethasone in previously treated multiple myeloma (CASTOR): a randomized, open-label, phase III trial. Journal of Clinical Oncology, 41(8), 1600-1609.
15. Chen EY, Joshi SK, Tran A, Prasad V. Estimation of Study Time Reduction Using Surrogate End Points Rather Than Overall Survival in Oncology Clinical Trials. JAMA Intern Med. 1o de maio de 2019;179(5):642–7.
16. Kumar S, Rajkumar SV. Surrogate endpoints in randomised controlled trials: a reality check. Lancet Lond Engl. 27 de julho de 2019;394(10195):281–3.
17. Zhang T-T, Wang S, Wan N, Zhang L, Zhang Z, Jiang J. Cost-effectiveness of Daratumumab-based Triplet Therapies in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Clin Ther. julho de 2018;40(7):1122–39.
18. Daratumumab with bortezomib and dexamethasone for previously treated multiple myeloma. NICE / UK [Internet]. Disponível em: Daratumumab with bortezomib and dexamethasone for previously treated multiple myeloma (nice.org.uk). 23.
19. Darzalex for Multiple Myeloma (second-line or beyond) – Details | CADTH [Internet]. [citado 29 de janeiro de 2022]. Disponível em: https://www.cadth.ca/darzalex-multiple-myeloma-second-line-or-beyond-details

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudos médicos (Evento 1, LAUDO8, Página 1), a parte autora, com 79 anos de idade, possui diagnóstico de mieloma múltiplo, IgG Kappa em agosto/2024, ISS II por meio de biópsia de medula e exames laboratoriais (anemia e hipercalcemia). Iniciou tratamento em agosto de 2024 com protocolo MP (melfalano e prednisona), por 3 ciclos. Em janeiro de 2025, foi acrescentado bortezomibe ao protocolo (VMP), até completar 7 ciclos em maio de 2025. Em junho de 2025, a avaliação de doença mostrou resposta inadequada (resposta mínima), com pico monoclonal 1,8 g/dL reduzindo para apenas 1,5 g/dL e aumento da diferença de cadeias leves em relação ao início de tratamento. Como comorbidades, apresenta HAS e obesidade. Tendo em vista a refratariedade da doença aos tratamentos propostos e inelegibilidade ao transplante de medula, pleiteia provimento jurisdicional de tratamento com daratumumabe ou isatuximabe.
A presente nota técnica versará sobre o pleito de daratumumabe para mieloma múltiplo refratário.
O Mieloma Múltiplo (MM) é uma neoplasia hematológica que acomete linfócitos B diferenciados - os plasmócitos - secretores de uma proteína monoclonal (imunoglobulina) (1). Os plasmócitos proliferam dentro da medula óssea e provocam lesões específicas em órgãos alvo, como lesões ósseas osteolíticas, fraturas patológicas, anemia ou outras citopenias, hipercalcemia (pela destruição óssea) e insuficiência renal. Pode ser considerada uma doença rara, correspondendo a 1-2% de todos os cânceres e aproximadamente 17% das neoplasias hematológicas. Dados epidemiológicos estadunidenses apontam uma incidência de aproximadamente 7 casos a cada 100.000 pessoas/ano. É uma doença mais característica da população idosa, com mediana de idade ao diagnóstico de 65 a 74 anos (2).
Diversos esquemas terapêuticos estão disponíveis para o tratamento específico do MM (1). Como primeira linha, preconiza-se a realização de 3 a 4 ciclos de algum esquema quimioterápico e a realização de Transplante Autólogo de Células Tronco Hematopoéticas

(TCTH autólogo) para aqueles pacientes elegíveis para o procedimento (3). No caso de pacientes sem condições clínicas ou muito idosos para tal, a quimioterapia, associada ou não à radioterapia, é a alternativa indicada.
Por ocasião da recidiva, estão disponíveis hoje diversas classes de medicamentos que podem ser utilizadas em muitos esquemas terapêuticos. Quando possível, é preferível que se utilizem esquemas que englobam dois ou três medicamentos em combinação, para uma melhor chance de resposta. Dentre os fármacos disponíveis, hoje se sabe que esquemas que contenham os inibidores de proteassomas (bortezomibe) e imunomoduladores (talidomida) alcançam melhores resultados terapêuticos relacionados a sobrevida livre de doença. Para a segunda, terceira ou demais linhas de tratamento, da mesma maneira, inexiste um esquema formalmente indicado, mas sugerem-se combinações de medicamentos que não tenham sido usados em protocolos anteriores.